

(まえがき)

不十分な SOCS-1 の発現は免疫調節性 T 細胞の機能異常を誘導し、自己免疫病を引き起こす。

Inadequate induction of suppressor of cytokine signaling-1 causes systemic autoimmune diseases via impaired CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell function.

(日本免疫学会推薦)

研究代表者 大阪大学 仲 哲治 Osaka University Tetsuji Naka

共同研究者 大阪大学 藤本 穰 Osaka University Minoru Fujimoto

大阪大学 岸本 忠三 Osaka University Tadamitsu Kishimoto

大阪大学 川瀬 一郎 Osaka University Ichiro Kawase

兵庫医科大学 中西 憲司 Hyogo College of Medicine Kenji Nakanishi

兵庫医科大学 筒井 ひろ子 Hyogo College of Medicine Hiroko Tsutsui

(英文サマリー)

SOCS-1 is a cytokine-inducible, negative regulatory molecule of JAKs and its deficiency causes hyper-response to various cytokines. SOCS-1^{-/-} mice spontaneously develop a fatal disease depending on aberrantly activated lymphocytes. Here, we show that partial restoration of SOCS-1 in lymphoid cells rescues SOCS-1^{-/-} mice from the early-onset fatal disease, indicating that SOCS-1 expression in vivo is especially required in lymphocytes. However, SOCS-1 expression in these SOCS-1-restored mutant mice (Eμ-SOCS-1^{-/-} mice) was insufficient for proper down-regulation of its target signaling, and these mice spontaneously exhibit hyperactivation of lymphocytes, an increase in the levels of serum immunoglobulins and anti-DNA autoantibodies, and glomerulonephritis with glomerular IgG deposition. These phenotypes resemble those of murine systemic autoimmune diseases, models for systemic lupus erythematosus. Interestingly, similar phenotypes were also observed in adult female SOCS-1^{+/-} mice, indicating that the autoimmune phenotypes of these mice can be ascribed primarily to the inadequate expression of SOCS-1. In addition, autoimmune phenotypes were not observed in SOCS-1^{+/-}CD4^{-/-} mice, suggesting that autoimmunity is dependent on hyper-activated CD4⁺ T cells. Our findings also suggest that insufficient expression of SOCS-1 results in impaired function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells, which may

contribute to aberrant activation of CD4⁺ T cells. These findings suggest that dysfunction of SOCS-1 can be a pathogenic factor of systemic autoimmune diseases such as SLE.

(本文)

研究目的

CIS、SOCS-1、SOCS-2、SOCS-3、SOCS-5 といった SOCS ファミリー分子は、サイトカインシグナルを負に制御する因子である。サイトカインは T 細胞をはじめとする免疫系細胞の分化・増殖・機能調節に重要な役割を担っており、そのサイトカインシグナル伝達を負に制御する SOCS ファミリー分子を過剰発現あるいは欠損するマウスの免疫系には、さまざまな影響が認められることが明らかになっている。SOCS-1 ノックアウト (KO) マウスにおいては、T 細胞の異常活性化がみられ、全身の炎症性臓器障害とともにマウスは死に至る。また、Th1/Th2 分化における SOCS-1、SOCS-3 や SOCS-5 の重要性も明らかになってきている。今回、われわれは、SOCS ファミリー分子が免疫調節機構に及ぼす影響を、明らかにして、SOCS ファミリー分子と SLE などの自己免疫疾患やアレルギー疾患の病因との関連を明らかにするつもりである。

研究経過

今回われわれは SOCS-1 欠損マウスの解析から、SOCS-1 ヘテロ欠損マウスが、生後約 6 月頃より、外観上、hair loss や lupus 様の skin lesion などのフェノタイプを呈し、また血清中に ss-DNA, ds-DNA 抗体などの自己抗体の上昇も認められるようになり、さらに腎臓には光顕上メザンギウム細胞の増殖と免疫組織染色において免疫複合体の沈着も認められるようになることを見出した (fig1)。すなわち、SOCS-1 ヘテロ欠損マウスは加齢により、人の lupus に似た所見を呈するようになる。また、これらのマウスの T 細胞は加齢と共に自然に活性化されており、CD4 と SOCS-1 の二重欠損マウスにおいては lupus 様のこれらのフェノタイプが消失することから、T 細胞の活性化が病態に深く関与していることが考えられた。そして、われわれはこの異常な T 細胞活性化の原因として、SOCS-1 ヘテロ欠損マウスにおける免疫調節性 T 細胞の一つである CD4⁺CD25⁺Reg T cells の機能異常を見出した。CD4⁺CD25⁺Reg T cells は、過剰の IL-2 刺激により、CD4⁺CD25⁺Reg T cells が本来持つ T 細胞抑制機能が消失する

ことが知られている。また、われわれは SOCS-1 が CD4⁺CD25⁺Reg T cells に endogenous に発現していることを見出した (fig2)。すなわち、これらの所見を考え合わせると、CD4⁺CD25⁺Reg T cells は SOCS-1 を適度に発現させることにより、IL-2 の刺激を過剰に伝達しないように制御して、これによって、CD4⁺CD25⁺Reg T cells の機能を保持していることが考えられた。実際に、われわれは、SOCS-1 ヘテロ欠損マウスから抽出した CD4⁺CD25⁺Reg T cells とコントロールマウスの CD4⁺CD25⁺Reg T cells を IL-2 で刺激し、T 細胞増殖抑制効果を比較したところ、SOCS-1 ヘテロ欠損マウスから抽出した CD4⁺CD25⁺Reg T cells はコントロールマウスの CD4⁺CD25⁺Reg T cells に比べて、より低濃度の IL-2 刺激によって T 細胞増殖抑制機能が消失することや (fig3, 4)、SOCS-1 ヘテロ欠損マウスから抽出した CD4⁺CD25⁺Reg T cells は IL-2 の刺激による STAT5 の活性化がコントロールの CD4⁺CD25⁺Reg T cells に比べて増強していることも見出し出している (fig5)。

考察

前述したように SOCS-1 KO マウスは、T 細胞の異常活性化がみられ、全身の炎症性臓器障害とともにマウスは死に至る。これらのフェノタイプは SOCS-1 と IFN- γ や STAT1, STAT6 または CD28 との二重欠損マウスを作成すると軽減するが、加齢に伴う T 細胞の異常活性化は認められるようになる。これらの所見から、SOCS-1 KO マウスに認められる T 細胞の異常活性化は、IFN- γ や IL-4, T cell receptor からのシグナル伝達に依存しない機序で生じていることが想定される。今回、われわれは、SOCS-1 が免疫調節性 T 細胞の一つである CD4⁺CD25⁺Reg T cells に endogenous に発現していることを明らかにし、SOCS-1 ヘテロ欠損マウスの解析から、SOCS-1 ヘテロ欠損マウスの CD4⁺CD25⁺Reg T cells は、IL-2 シグナルが過剰に入力され、それにより CD4⁺CD25⁺Reg T cells が本来有する T 細胞抑制機能が低下し、結果として、SOCS-1 ヘテロ欠損マウスは加齢と共に T 細胞の異常活性化を呈し、生後約 6 月頃より、外観上、lupus 様の hair loss や skin lesion などのフェノタイプを呈し、また血清中の ss-DNA, ds-DNA 抗体などの自己抗体の上昇、さらに腎臓にメザンギウム細胞の増殖と免疫複合体の沈着も認められるようになり、人の lupus に似た所見を呈するようになることを明らかにした。今後は、実際に SLE の患者サンプルを用いて、CD4⁺CD25⁺Reg T cells と SOCS-1 の発現および機能異常を解析してゆくつもりである。

誌上発表

Inadequate induction of SOCS-1 causes systemic autoimmune diseases. *Int Immunol.*
16. 1343-1350, 2004.

Fig 1

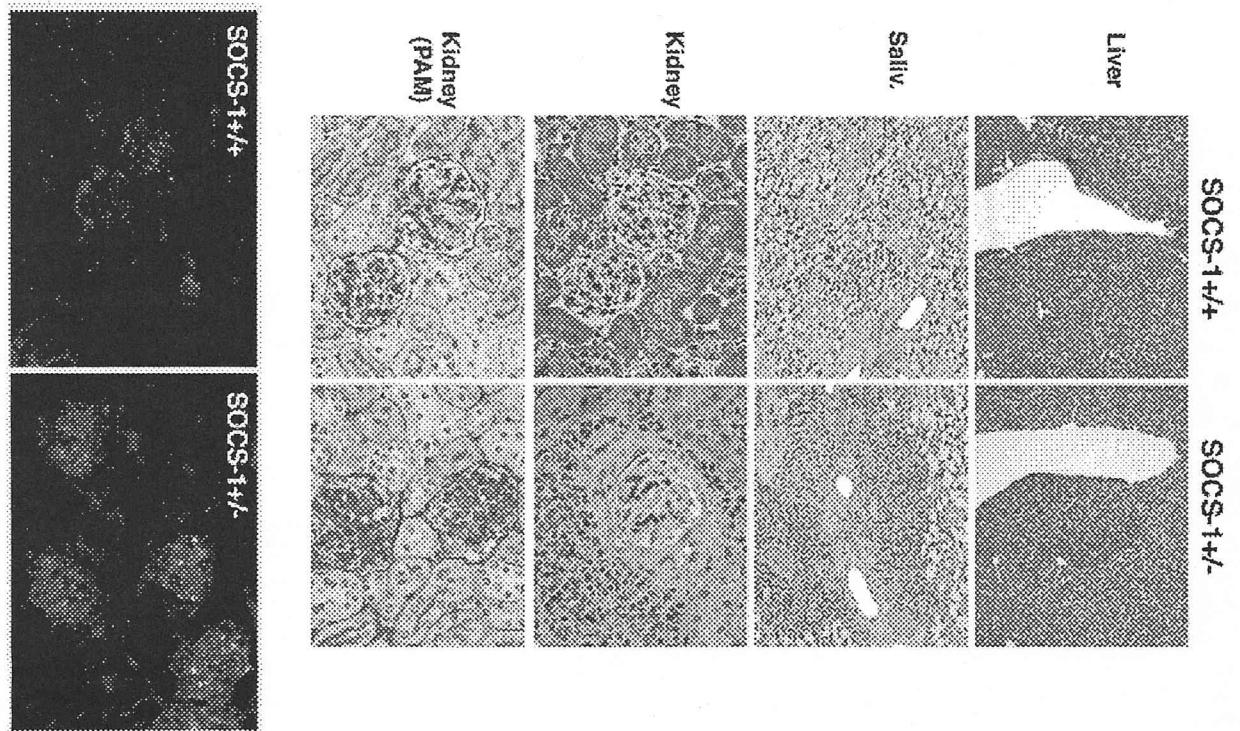
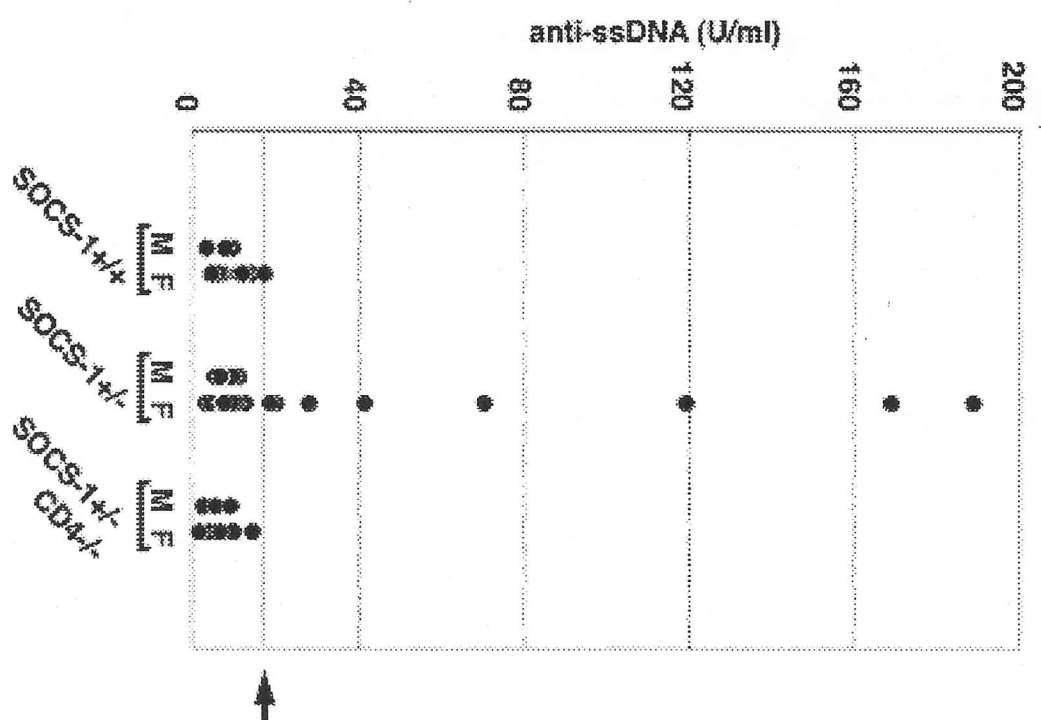


Fig2

CD25⁺CD4⁺ T regs constitutively express higher amounts of SOCS-1

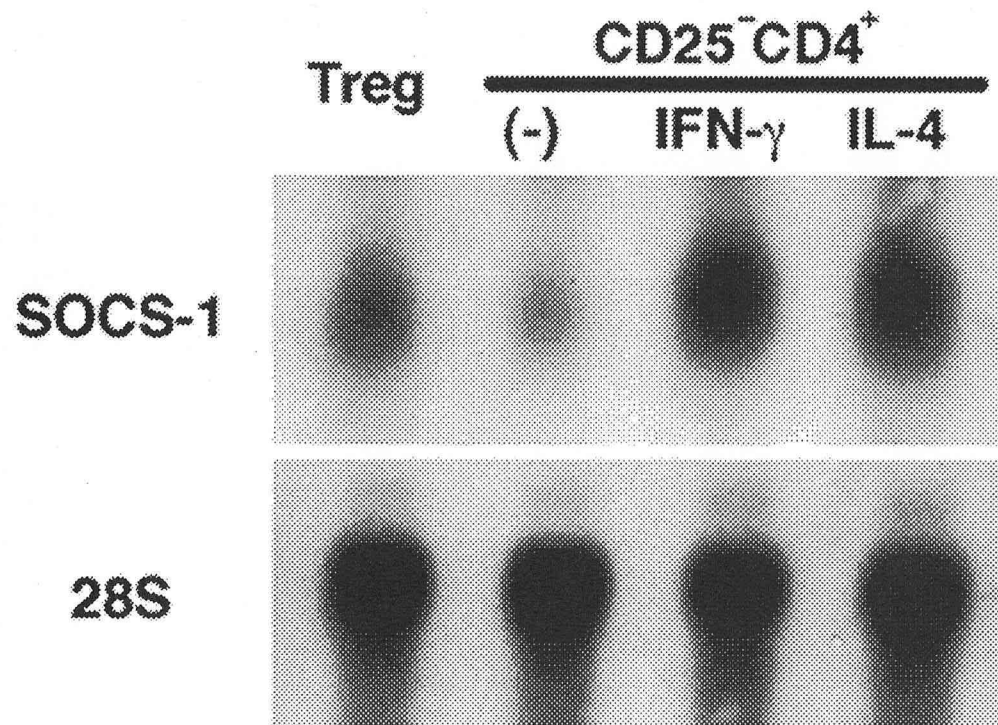


Fig3

Both thymic and splenic CD4CD25 Tregs of SOCS-1+/- mice exhibit lesser suppressive effect compared to control cells

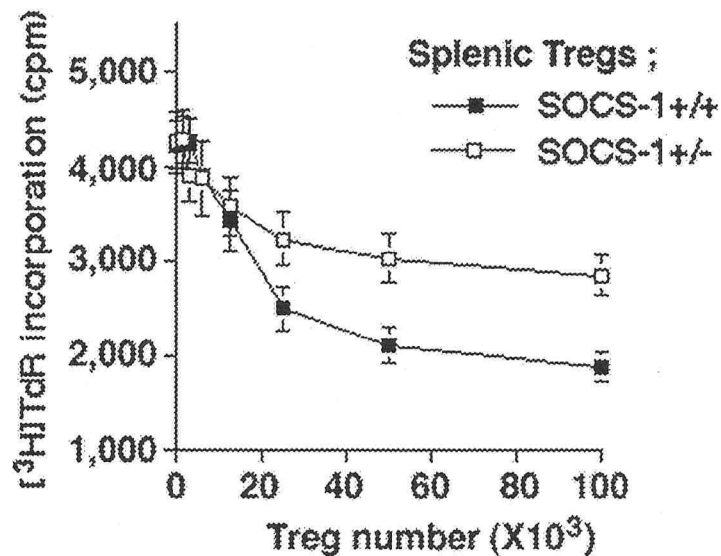
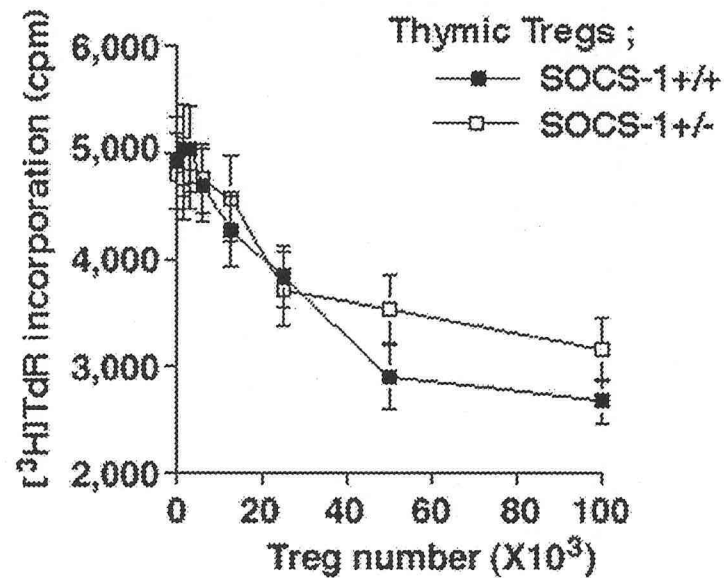
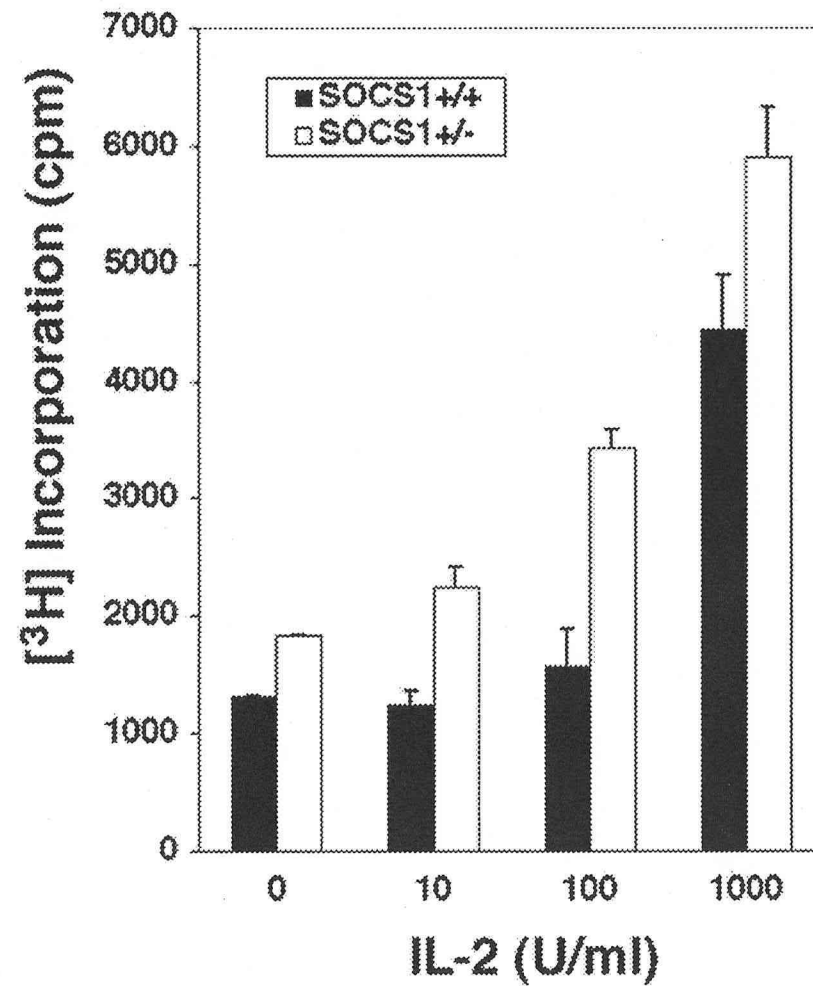


Fig4

Suppressive activity of SOCS-1^{+/-} T regs is remarkably attenuated by the addition of low doses of IL-2, compared to that of control T regs



SOCS-1 inhibits IL-2-induced STAT5 activation in T regs

